



## **Effectiveness Test of Transdermal Patch of Ethanol Extract of Javanese Bark (*Lannea Coromandelica* (Houtt.) Merr) Against Cuts in Male White Rats (*Rattus Norvegicus*)**

**Safaruddin<sup>1\*</sup>, Mike Arum<sup>2</sup>, Sri Wahyuningsih<sup>3</sup>, Rahmahsinar Amin<sup>4</sup>**

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Megarezky Makassar

**ABSTRACT:** The bark of Java wood (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) contains secondary metabolites of flavonoids, saponins and tannins that can help the wound healing process. The purpose of this study was to determine the effectiveness of the transdermal patch of ethanolic extract of the bark of Javanese bark against cuts in male white rats (*Rattus norvegicus*). The method, a laboratory experiment using male white rats (*Rattus norvegicus*) as experimental animals, transdermal patches of Javanese bark extract were tested against cuts on rats. The treatment group consisted of positive control, patch negative control, extract concentration of 3%, 6% and 9%. The treatments were observed for 14 days. The results at concentrations of 3%, 6% and 9% indicated the percentage of wound healing. In conclusion, the transdermal patch of ethanolic extract of Javanese bark) at concentrations of 3%, 6% and 9% had effectiveness on wound healing in rats.

**Keywords:** *lannea coromandelica* (houtt.) merr, extract, patch, cuts.

**Corresponding Author:** [safar\\_patimpeng@yahoo.com](mailto:safar_patimpeng@yahoo.com)

## **Uji Efektivitas Patch Transdermal Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea Coromandelica* (Houtt.) Merr) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*)**

**Safaruddin<sup>1\*</sup>, Mike Arum<sup>2</sup>, Sri Wahyuningsih<sup>3</sup>, Rahmahsinar Amin<sup>4</sup>**  
Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Megarezky Makassar

**ABSTRAK:** Kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) memiliki kandungan metabolit sekunder flavonoid, saponin dan tanin yang dapat membantu proses penyembuhan luka. Tujuan, untuk mengetahui efektivitas patch transdermal ekstrak etanol kulit batang kayu jawa terhadap luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Metode, eksperimental laboratorium menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba, patch transdermal ekstrak kulit batang kayu jawa diujikan terhadap luka sayat pada tikus. Kelompok perlakuan terdiri kontrol positif, kontrol negatif patch, konsentrasi ekstrak yaitu 3%, 6% dan 9%. Perlakuan diamati selama 14 hari. Hasil pada konsentrasi 3%, 6% dan 9% menunjukkan persentase penyembuhan luka. Kesimpulan, patch transdermal ekstrak etanol kulit batang kayu jawa) konsentrasi 3%, 6% dan 9% memiliki efektivitas terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus.

**Kata Kunci:** *lannea coromandelica* (houtt.) merr, ekstrak, patch, luka sayat.

*Submitted: 11 february; Revised: 21 february; Accepted: 26 february*

**Corresponding Author:** [safar\\_patimpeng@yahoo.com](mailto:safar_patimpeng@yahoo.com)

## PENDAHULUAN

Luka merupakan suatu keadaan, dimana jaringan tubuh mengalami kerusakan yang disebabkan oleh adanya suatu faktor yang mengganggu sistem pertahanan tubuh. Faktor tersebut diantaranya trauma, gigitan hewan, sengatan listrik, goresan benda tajam dan lainnya (Bawotong et al., 2020). Luka yang paling sering terjadi pada kehidupan sehari-hari yaitu luka sayat yang merupakan luka terbuka. Luka sayat merupakan suatu bentuk kerusakan atau kehilangan jaringan tubuh yang disebabkan oleh benda tajam dan dapat menimbulkan pendarahan dengan melibatkan peran hemostatis dan akhirnya terjadi peradangan. Munculnya luka akan membuat penderita tidak nyaman akibat rasa sakit yang ditimbulkan (Nurihardiyanti et al., 2020).

Penanganan luka merupakan hal penting dalam percepatan penyembuhan luka, dalam usaha mempercepat proses penyembuhan luka maka perlu dicari suatu cara yang tidak hanya membantu proses penyembuhan tetapi juga praktis, dan efisien dalam penggunaannya. Salah satu sediaan yang pengaplikasiannya praktis dan dapat digunakan untuk penyembuhan luka yaitu patch transdermal. Patch transdermal merupakan sediaan drug delivery systems yang memiliki perekat dengan sifat yang lunak, dimana mengandung senyawa obat, yang nantinya akan melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit (Sinala, 2021).

Penghantaran obat secara transdermal memiliki banyak keuntungan dibandingkan dengan sediaan per oral maupun topikal. Diantaranya mudah digunakan, mengurangi efek samping obat seperti iritasi lambung, dapat digunakan untuk pasien yang tidak sadarkan diri, meningkatkan bioavailabilitas obat yang rendah, dan menghindari first pass effect. Selain itu sediaan transdermal juga dapat memberikan efek terapi yang lama dengan sekali pemakaian sehingga akan meningkatkan kenyamanan pasien bila dibandingkan dengan sediaan lainnya yang memerlukan pemberian yang sering untuk mencapai dosis terapi (Andriani et al., 2021).

Pengobatan dengan menggunakan obat tradisional saat ini lebih diminati masyarakat. Hal ini disebabkan karena mudah didapatkan dan juga relatif memiliki efek samping yang sedikit. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat tradisional adalah kulit kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr). Kayu Jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) atau dalam masyarakat Bugis dikenal dengan sebutan "aju jawa" merupakan tumbuhan yang sering ditemui pada pekarangan rumah dan pinggir jalan (Nurihardiyanti et al., 2020). Kayu jawa sering digunakan oleh masyarakat Bugis sampai sekarang ini karena khasiatnya yang dipercaya sangat ampuh. Biasanya digunakan untuk mengobati luka dalam maupun luka luar, selain itu dapat digunakan juga untuk mengobati sakit perut, lepra, ulcer, penyakit jantung, disentri, dan sariawan (Mozer, 2015). Kulit batang tanaman kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) mengandung senyawa golongan steroid, terpenoid, saponin, tanin, dan flavonoid (Manik et al., 2013). Senyawa tanin dapat berperan sebagai astringent pada luka sedangkan senyawa saponin bekerja meningkatkan kecepatan epitelisasi dan membantu dalam pembentukan kolagen yang berperan sebagai penyembuh luka. Senyawa flavonoid juga berperan dalam penyembuhan luka

dengan menghentikan pendarahan yaitu melalui mekanisme vasokonstriksi pada pembuluh darah, penangkal radikal bebas, serta antiinflamasi.

Dengan dasar tersebut perlu dilakukan inovasi dalam mengikat penggunaan herbal medicine. Yang bertujuan untuk mengetahui efektifitas patch transdermal ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) efektif dalam penyembuhan luka sayat pada hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

## TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tanaman Kayu Jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr)

1. Klasifikasi tanaman kayu jawa digolongkan sebagai berikut :

|         |   |
|---------|---|
| Kingdom | : Plantae                                   |
| Phylum  | : Magnoliophyta                             |
| Class   | : Magnoliaceae                              |
| Ordo    | : Sapindales                                |
| Family  | : Anacardiaceae                             |
| Genus   | : <i>Lannea</i>                             |
| Species | : <i>Lannea coromandelica</i> (Houtt.) Merr |



Gambar 1. *Lannea Coromandelica* (Houtt.) Merr)

2. Morfologi, Kandungan Kimia, Kegunaan

*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr merupakan deciduous tree atau pohon gugur yang dapat tumbuh hingga mencapai 25 m (umumnya 10-15 m). Permukaan batang berwarna abu-abu sampai coklat tua, kasar, ada pengelupasan serpihan kecil yang tidak teratur, batang dalam berserat Mei (Rahmadani, 2015). Kulit batang *Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr mengandung metabolit sekunder: terpenoid, steroid, saponin, flavonoid, tanin dan glikosida jantung (Mozer, 2015). Tanaman dapat dimanfaatkan daun dan kulit batangnya dengan cara ditumbuk ataupun direbus untuk mengobati luka luar, luka dalam, dan perawatan pasca persalinan. Kulit batang dapat digunakan sebagai astringen, mengobati sakit perut, lepra, ulcer, penyakit jantung, disentri, dan sariawan (Mozer, 2015). Berdasarkan penelitian Umi Calsum (2018) ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) memiliki aktivitas penyembuhan luka sayat pada tikus putih, dimana pada hari ke-12 pada dosis 500

mg/kgBB, hal ini disebabkan oleh kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak kulit batang kayu jawa

**A. Ekstraksi**

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan senyawa kimia dari suatu sampel dengan campurannya menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi dihentikan apabila tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Pemisahan senyawa biasanya dilakukan dengan beberapa jenis metode ekstraksi diantaranya, metode maserasi, perkolasi, soxhlet, refluks dan destilasi uap (Mukhriani, 2014). Jenis ekstraksi yang digunakan dalam menyari sampel yaitu, maserasi, maserasi, perkolasi, refluks, sokletasi, digesti, infusa.

**B. Pelarut**

Pelarut adalah zat yang digunakan sebagai media untuk melarutkan zat lain. Sifat pelarut yang baik untuk ekstraksi yaitu toksisitas dari pelarut yang rendah, mudah menguap pada suhu yang rendah, dapat mengekstraksi komponen senyawa dengan cepat dan tidak menyebabkan ekstrak terdisosiasi. Pemilihan pelarut juga akan tergantung pada senyawa yang ditargetkan. Senyawa yang terkandung dalam suatu tanaman berbeda-beda, ada senyawa polar, semi polar, dan nonpolar (Yohed et al., 2017). Senyawa polar umumnya menggunakan pelarut seperti etanol, methanol, air, dan butanol. Kemudian senyawa nonpolar menggunakan pelarut seperti eter, kloroform, dan n-heksan. Sedangkan pada senyawa semi polar pelarut yang umum digunakan adalah etil asetat (Kasminah, 2016). Berikut diagram polaritas pelarut menurut Arifin B. dkk (2017) :

Tabel 1. Diagram Polaritas Pelarut

| Polaritas relative | Rumus Senyawa       | Golongan           | Contoh Pelarut                         |
|--------------------|---------------------|--------------------|--|
| Nonpolar           | R—H                 | Alkana             | Petroleum eter, ligroin, heksana       |
|                    | Ar—H                | Aromatic           | Toluena benzene                        |
|                    | R—O—R               | Eter               | Dietil eter                            |
|                    | R—X                 | Alkil halide       | Tetraklorometana, kloroform            |
|                    | R—COOR              | Ester              | Etil asetat                            |
|                    | R—CO—R              | Aldehida dan keton | Aseton, metil etil keton               |
|                    | R—NH <sub>2</sub>   | Amina              | Piridina, trietilamina                 |
|                    | R—OH                | Alkohol            | Methanol, etanol, isopropanol, butanol |
|                    | R—CONH <sub>2</sub> | Amida              | Dimetilformamida                       |
|                    | R—COOH              | Asam karboksilat   | Asam etanoat                           |
| Polar              | H—OH                | Air                | Air                                    |

### C. Kulit

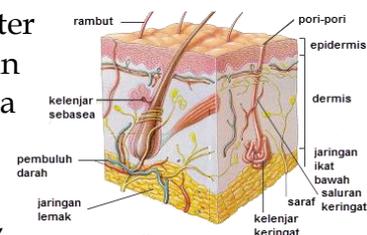
Kulit merupakan “selimut” yang menutupi permukaan tubuh yang digunakan sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar.

#### 1. Fungsi biologik kulit (Tranggono, 2007)

Kulit melakukan fungsi ini dengan cara Proteksi, Termoregulasi, Persepsi sensoris, Ekskresi, Produksi vitamin D.

#### 2. Anatomi fisiologi kulit

Rata-rata luas kulit pada manusia  $\pm$  2 meter persegi, dengan berat 10 kg jika dengan lemaknya namun jika tanpa lemak maka beratnya sekitar 4 kg. Pembagian kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu lapisan yaitu epidermis, dermis dan jaringan subkutan.



Para ahli histologi membagi epidermis dari bagian terluar hingga kedalam menjadi 5 lapisan, yaitu :

a. Lapisan tanduk (*Stratum korneum*), b. Lapisan jernih (*Stratum lucidum*), disebut juga “lapisan barrier”, c. Lapisan berbutir-butir (*Stratum granulosum*) d. Lapisan malphigi (*Stratum spinosum*) yang selnya seperti berduri. Lapisan basal (*Stratum germinativum*). Dermis memiliki lapisan

yang lebih tebal dibanding dengan epidermis. Ketebalan dermis bervariasi antara 1 sampai 4 mm. Dermis terdiri dari jaringan ikat yang mengandung serat elastis dan kolagen. Serat kolagen bersifat fleksibel dan memiliki kemampuan menahan rangsangan yang berlebihan sehingga mencegah kulit robek. Sedangkan serat elastis mampu meregang untuk memungkinkan adanya pergerakan otot dan sendi di bawahnya serta mempertahankan tegangan pada kulit normal (Sumiyati, *et al.*, 2021).

#### D. Luka

Luka (*vulnus*) adalah suatu keadaan terputusnya *kontinuitas* jaringan tubuh yang dapat menyebabkan terganggunya fungsi tubuh sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari (Dartiwen *et al.*, 2020).

Jenis-jenis luka (Dartiwen *et al.*, 2020) : Berdasarkan penyebabnya, luka dibagi menjadi dua yaitu luka mekanik dan non mekanik. Penyembuhan luka merupakan suatu mekanisme tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Tujuan dari proses ini yaitu mengembalikan dan mengoptimalkan fungsi proteksi dan fungsi penting lainnya pada kulit (Laut *et al.*, 2019). Proses penyembuhan luka terdiri dari empat tahapan sebagai berikut (Dartiwen *et al.*, 2020) :

### METODOLOGI

Berikan versi yang jelas dan singkat tentang metode Anda dalam melakukan penelitian, populasi dan sampel, dan alat analisis data.

#### A. Jenis Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan pengujian *patch* transdermal kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) dan pengaplikasian pada luka sayat yang bertujuan untuk melihat adanya perubahan setelah dilakukan percobaan. *Patch* transdermal merupakan sediaan *drug delivery systems* yang berupa *patch* dengan perekat yang mengandung senyawa obat, yang diletakkan di kulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui aliran darah.

#### B. Prosedur Kerja

##### 1. Formula *Patch* Transdermal

Tabel 2. Formula *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Jawa (Riska Astuti, 2021)

| Bahan                                 | Kegunaan    | Formula (%) |        |        |        |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--------|--------|--------|
|                                       |             | F1          | FII    | FIII   | FIV    |
| Ekstrak etanol kulit batang kayu jawa | Zat Aktif   | 3%          | 6%     | 9%     | -      |
| HPMC                                  | Polimer     | 1           | 1      | 1      | 1      |
| Propilen Glikol                       | Plasticizer | 5           | 5      | 5      | 5      |
| Tween                                 | Humektan    | 0,5         | 0,5    | 0,5    | 0,5    |
| Gliserin                              | Enhancer    | 3           | 3      | 3      | 3      |
| Aquadest                              | Pelarut     | ad 100      | ad 100 | ad 100 | ad 100 |

Keterangan :

- FI = Ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) 3%  
 FII = Ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) 6%  
 FIII = Ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) 9%  
 FIV = Kontrol negatif tanpa ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr)

## 2. Penyiapan Hewan Uji

Sebelum dilakukan percobaan, hewan uji diadaptasikan di laboratorium selama tujuh hari. Hewan uji yang akan digunakan adalah tikus putih jantan sebanyak 15 ekor dengan berat badan 170 gram sampai 200 gram. Selama masa adaptasi, hewan uji diberi pakan standar (jagung dan pellet).

## 3. Pengujian Terhadap Hewan Uji

Pertama-tama yang dilakukan yaitu hewan uji tikus di anestesi menggunakan lidokain, setelah itu dibersihkan bulu pada bagian yang akan dilukai yakni punggung tikus menggunakan pisau cukur, kemudian dilukai dengan pisau bedah dengan panjang 2 cm. Digunakan 15 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) yang dibagi kedalam 5 kelompok yaitu :

- Kelompok kontrol negatif sebanyak 3 ekor tikus diberikan *patch* tanpa ekstrak kulit batang kayu jawa
- Kelompok kontrol positif sebanyak 3 ekor tikus diberikan plester povidone iodine
- Kelompok perlakuan I sebanyak 3 tikus diberikan *patch* ekstrak kulit batang kayu jawa konsentrasi 3%
- Kelompok perlakuan II sebanyak 3 ekor tikus diberikan *patch* ekstrak kulit batang kayu jawa konsentrasi 6%
- Kelompok perlakuan III sebanyak 3 ekor tikus diberikan *patch* ekstrak kulit batang kayu jawa konsentrasi 9%

#### 4. Pengamatan Terhadap Hewan Uji

Dilakukan pengamatan penyembuhan luka dengan menghitung rerata diameter kesembuhan luka diukur setiap hari dengan rumus :

$$dx = \frac{d1+d2+d3}{3}$$

dx = rerata diameter luka setiap replikasi

dilanjutkan dengan menghitung persentase penyembuhan luka menggunakan rumus :

$$\% \text{ Persembuhan} = \frac{L1-Lx}{L1} \times 100\%$$

Keterangan :

% Persembuhan : persentase penyembuhan luka  
L<sub>1</sub> : panjang luka awal (hari ke-1)  
L<sub>x</sub> : panjang luka pada hari ke-x

#### C. Analisis Data

Data dianalisis dan diolah menggunakan Uji *Analysis Of Variance* (ANOVA) dengan menggunakan program SPS

**HASIL PENELITIAN**

Tabel 3. Data Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus

| Kelompok perlakuan         | Hewan uji | Pengukuran Diameter Luka Sayat (cm) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------------------|-----------|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                            |           | Hari                                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                            |           | 0                                   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  |
| <b>K1. Kontrol positif</b> | I         | 2                                   | 1,9 | 1,8 | 1,6 | 1,4 | 1   | 1   | 0,9 | 0,8 | 0,8 | 0,3 | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                            | II        | 2                                   | 1,7 | 1,6 | 1,5 | 1,5 | 1,2 | 1   | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,5 | 0,4 | 0   | 0   |
|                            | III       | 2                                   | 1,7 | 1,5 | 1,5 | 1   | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,5 | 0,3 | 0,2 | 0,1 | 0   | 0   | 0   |
| <b>K2. Kontrol negatif</b> | I         | 2                                   | 2   | 1,9 | 1,7 | 1,6 | 1,6 | 1,5 | 1,4 | 1,2 | 1,1 | 1   | 0,9 | 0,8 | 0,8 | 0,7 |
|                            | II        | 2                                   | 1,9 | 1,9 | 1,7 | 1,6 | 1,6 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 1,1 | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 0,6 |
|                            | III       | 2                                   | 1,9 | 1,8 | 1,7 | 1,7 | 1,6 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 1,3 | 1,2 | 1,1 | 1,1 | 1   | 0,9 |
| <b>K3. Ekstrak 3%</b>      | I         | 2                                   | 1,7 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,5 | 0,4 | 0,2 | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                            | II        | 2                                   | 1,6 | 1,3 | 1,2 | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,6 | 0,4 | 0,2 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                            | III       | 2                                   | 1,2 | 1,1 | 1   | 0,8 | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,4 | 0,1 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>K4. Ekstrak 6%</b>      | I         | 2                                   | 1,3 | 1,1 | 1,1 | 1   | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,5 | 0,3 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                            | II        | 2                                   | 1,5 | 1,3 | 1   | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,4 | 0,2 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                            | III       | 2                                   | 1,6 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,5 | 0,2 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| <b>K5. Ekstrak 9%</b>      | I         | 2                                   | 1,6 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | 1,1 | 0,8 | 0,6 | 0,4 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                            | II        | 2                                   | 1,4 | 1,2 | 1,1 | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,5 | 0,4 | 0,1 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|                            | III       | 2                                   | 1,5 | 1,3 | 1,2 | 1,1 | 1   | 0,9 | 0,8 | 0,6 | 0,5 | 0,3 | 0   | 0   | 0   | 0   |

Tabel 4. Hasil ANOVA Data Penyembuhan Luka

| <b>ANOVA</b>   |                |    |             |       |      |
|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| Hasil          | Sum of Squares | Df | Mean Square | F     | Sig. |
| Between Groups | 5.680          | 4  | 1.420       | 5.189 | .001 |
| Within Groups  | 17.786         | 65 | .274        |       |      |
| Total          | 23.466         | 69 |             |       |      |

Tabel 5. Hasil Post Hoc Test Data Penyembuhan Luka

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Hasil

|     | (I) Kategori    | (J) Kategori    | Mean Difference |            |      | 95% Confidence Interval |             |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|     |                 |                 | (I-J)           | Std. Error | Sig. | Lower Bound             | Upper Bound |
| LSD | Kontrol positif | Kontrol negatif | -.53429*        | .19771     | .009 | -.9291                  | -.1394      |
|     |                 | Konsentrasi 3%  | .21929          | .19771     | .271 | -.1756                  | .6141       |
|     |                 | Konsentrasi 6%  | .24786          | .19771     | .214 | -.1470                  | .6427       |
|     |                 | Konsentrasi 9%  | .10500          | .19771     | .597 | -.2899                  | .4999       |
|     | Kontrol negatif | Kontrol positif | .53429*         | .19771     | .009 | .1394                   | .9291       |
|     |                 | Konsentrasi 3%  | .75357*         | .19771     | .000 | .3587                   | 1.1484      |
|     |                 | Konsentrasi 6%  | .78214*         | .19771     | .000 | .3873                   | 1.1770      |
|     |                 | Konsentrasi 9%  | .63929*         | .19771     | .002 | .2444                   | 1.0341      |
|     | Konsentrasi 3%  | Kontrol positif | -.21929         | .19771     | .271 | -.6141                  | .1756       |
|     |                 | Kontrol negatif | -.75357*        | .19771     | .000 | -1.1484                 | -.3587      |
|     |                 | Konsentrasi 6%  | .02857          | .19771     | .886 | -.3663                  | .4234       |
|     |                 | Konsentrasi 9%  | -.11429         | .19771     | .565 | -.5091                  | .2806       |
|     | Konsentrasi 6%  | Kontrol positif | -.24786         | .19771     | .214 | -.6427                  | .1470       |
|     |                 | Kontrol negatif | -.78214*        | .19771     | .000 | -1.1770                 | -.3873      |
|     |                 | Konsentrasi 3%  | -.02857         | .19771     | .886 | -.4234                  | .3663       |
|     |                 | Konsentrasi 9%  | -.14286         | .19771     | .473 | -.5377                  | .2520       |
|     | Konsentrasi 9%  | Kontrol positif | -.10500         | .19771     | .597 | -.4999                  | .2899       |
|     |                 | Kontrol negatif | -.63929*        | .19771     | .002 | -1.0341                 | -.2444      |
|     |                 | Konsentrasi 3%  | .11429          | .19771     | .565 | -.2806                  | .5091       |
|     |                 | Konsentrasi 6%  | .14286          | .19771     | .473 | -.2520                  | .5377       |

Keterangan : sig. < 0,05 ada perbedaan yang signifikan  
sig. > 0,05 tidak ada perbedaan yang signifikan

**PEMBAHASAN**

Efektivitas patch transdermal ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) memiliki efektivitas dalam penyembuhan luka sayat pada hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Patch transdermal merupakan sediaan drug delivery systems yang memiliki perekat dengan sifat yang lunak, dimana mengandung senyawa obat, yang nantinya akan melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit. Keuntungan patch transdermal dibandingkan dengan sediaan per oral maupun topikal adalah bahwa patch transdermal dapat mengendalikan pelepasan obat untuk pasien, meningkatkan kepatuhan pasien karena mengurangi frekuensi pemakaian, meningkatkan kenyamanan pasien bila dibandingkan dengan sediaan lainnya yang memerlukan pemberian yang sering untuk mencapai dosis terapi, menghindari first pass effect pada pemberian oral, menjaga bioavailabilitas obat

dalam plasma selama pemakaian dibandingkan dengan sediaan per oral, cocok digunakan pada pasien yang tidak dapat menelan obat sehingga dapat menggunakan alternatif patch (Andriani et al., 2021).

Patch dibuat untuk luka sayat dikarenakan kemudahannya saat patch ditempelkan ke kulit yang tersayat, selain itu dalam proses pelepasan patch dari kulit setelah pemakaian tidak menimbulkan luka menjadi terbuka kembali. kedalaman dan luasnya luka, memiliki empat stadium yakni stadium I yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit. Stadium II yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis, umumnya kedalaman luka hingga 0,4 mm. Stadium III yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis, dermis hingga sebagian hipodermis, umumnya kedalaman luka hingga 1 cm. Stadium IV yaitu luka telah mencapai lapisan otot, tendon dan tulang dengan adanya destruksi yang luas pada area luka (Halim, 2014).

Hewan uji adalah tikus putih jantan, dengan alasan tikus putih dibandingkan dengan hewan uji lainnya yaitu mudah untuk diperoleh, pertumbuhannya cepat, memberikan respon yang baik, tidak begitu bersifat fotofobik seperti halnya mencit, aktivitasnya tidak demikian terganggu dengan adanya manusia di sekitarnya, lebih ekonomis dan mempunyai kemiripan fisiologi dan anatomi dengan manusia selain itu tikus jantan dipilih sebagai hewan uji dibandingkan tikus betina karena sifatnya yang tidak begitu agresif sehingga mudah untuk ditangani dibandingkan tikus betina yang mengalami masa laktasi sehingga lebih tempramen.

Hewan uji diadaptasikan selama 7 hari, agar tikus dapat menyesuaikan diri pada lingkungan barunya. Pengujian efektivitas patch transdermal ini diawali dengan melakukan pencukuran bulu pada punggung tikus menggunakan pisau cukur. Pencukuran bulu pada tikus dilakukan agar memudahkan saat proses penyayatan serta pengamatan pada luka. Setelah itu, dilakukan pemberian tanda pada punggung tikus. Kemudian dibersihkan punggung tikus menggunakan alcohol swab dan di anestesi menggunakan lidokain agar menghilangkan rasa sakit akibat penyayatan serta penggunaan bahan anestesi lidokain didasarkan pada kerja lebih cepat dan lebih stabil (Ikhsan et al., 2013). Setelah itu diberi luka sayat pada punggung tikus menggunakan pisau bedah dengan panjang 2 cm hingga bagian stratum papillare dermis, lapisan ini mengandung pembuluh darah, saraf dan kelenjar sebacea. Luka sayat yang dibuat merupakan luka sayat

Mekanisme kerja dari patch transdermal ekstrak etanol kulit batang kayu jawa yaitu apabila patch diaplikasikan pada kulit sehingga akan mengalami pelepasan dipermukaan kulit, maka obat akan mengalami beberapa tahap difusi yakni ke stratum corneum, kemudian berlanjut ke epidermis dan dermis hingga akhirnya zat aktif terserap ke pembuluh darah kapiler dan selanjutnya akan dihantarkan ke organ target. zat aktif yang terkandung dalam kayu jawa diantaranya ada flavonoid, saponin dan tanin. Flavonoid bekerja pada fase inflamasi dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin dan leukotrien sebagai mediator peradangan akan mempercepat proses inflamasi ke proses selanjutnya yaitu proliferasi. saponin bekerja pada fase proliferasi dengan cara meningkatkan proliferasi dari monosit yang dapat mempengaruhi banyak hal seperti meningkatnya sekresi growth factors yang berperan pada fase proliferasi dan

meningkatnya jumlah fibroblas yang bermigrasi ke area luka disertai meningkatnya jumlah kolagen yang disintesis sehingga proses proliferasi dapat dipercepat selain itu tanin bekerja sebagai astringent yang dapat mengendapkan protein pada permukaan sel yang memiliki permeabilitas yang rendah sehingga menyebabkan penciutan pori-pori kulit dan menghentikan eksudat serta perdarahan sehingga penyembuhan luka berlangsung dengan cepat (Pusparani et al., 2018).

Farmakokinetik sediaan topikal secara umum menggambarkan perjalanan bahan aktif dalam konsentrasi tertentu yang diaplikasikan pada kulit selanjutnya didistribusikan secara sistemik. Stratum korneum dapat berperan sebagai reservoir bagi vehikulum tempat sejumlah unsur pada obat masih berkontak dengan permukaan kulit namun belum berpenetrasi tetapi tidak dapat dihilangkan dengan cara digosok atau terhapus oleh pakaian. Unsur vehikulum sediaan topikal dapat mengalami evaporasi, selanjutnya zat aktif berikatan pada lapisan yang dilewati seperti pada epidermis, dermis. Pada kondisi tertentu sediaan obat dapat membawa bahan aktif menembus hipodermis. Sementara itu, zat aktif pada sediaan topikal akan diserap oleh vaskular kulit pada dermis dan hipodermis. Saat awal pengaplikasian fungsi reservoir kulit terhadap vehikulum (Nuryati, 2017). Rute pemberian secara transdermal mencapai sampai ke efek sistemik dengan pemakaian obat pada kulit, biasanya melalui suatu (transdermal patch). Kecepatan absorpsi sangat bervariasi tergantung pada sifat fisik kulit ditempat pemberian. Penghantaran obat menggunakan sistem transdermal mempunyai mekanisme yaitu partikel obat akan dihantarkan melalui barrier utama lapisan kulit yaitu stratum korneum menggunakan cara berdifusi melalui molekul lipid (Arifin et.,al 2019).

Rute penetrasi obat melewati kulit utuh memiliki 2 kemungkinan, yaitu jalur transepidermal dan transappendegal. Jalur transepidermal melibatkan perjalanan obat melalui stratum korneum, Penetrasi transepidermal dapat secara interseluler dan intraseluler. Penetrasi interseluler merupakan jalur yang dominan, obat akan menembus stratum korneum melalui ruang antar sel pada lapisan lipid yang mengelilingi sel korneosit. Difusi dapat berlangsung pada matriks lipid protein dari stratum korneum. Setelah berhasil menembus stratum korneum obat akan menembus lapisan dibawahnya, hingga akhirnya berdifusi ke pembuluh darah. Penetrasi intraseluler terjadi melalui difusi obat menembus dinding stratum korneum sel korneosit yang mati dan juga melintasi matriks lipid protein stratum korneum, kemudian melewatinya menuju sel yang berada dilapisan bawah sampai pada kapiler di bawah stratum basal epidermis dan berdifusi ke kapiler (Sidabutar,2017). Rute transappendegal melalui kanal atau pori yang berasal dari folikel rambut maupun kelenjar keringat. Meskipun rute ini memiliki permeabilitas yang tinggi, namun peranannya tidak terlalu besar karena luas area rambut di permukaan kulit hanya 0,1% dari total keseluruhan kulit. Rute ini biasanya untuk molekul ion dan molekul yang sangat polar sehingga sulit permeasi melalui stratum korneum (Annisa, 2020).

Transdermal patch dibedakan menjadi dua tipe yaitu tipe membran dan tipe matriks. Pada tipe membran laju pelepasan obat dikontrol oleh membran sedangkan pada tipe matriks, polimer berikatan dengan obat dan mengendalikan

laju pelepasan obat dari patch. Membran yang terletak diantara obat dan kulit mengendalikan laju pelepasan obat dari reservoir yang mengandung lubang untuk zat aktif dan bahan tambahan lainnya agar terpisah dari lapisan adhesive. Backing yang impermeable digunakan untuk mengontrol arah pelepasan zat aktif. Pengontrolan laju pelepasan obat dari patch tipe matriks disebabkan oleh adanya perbedaan perbandingan polimer hidrofobik dan hidrofilik, luas permukaan kulit dan koefisien partisi bahan aktif. Patch tipe matriks terbuat dari polimer dengan lapisan adhesive yang memiliki beberapa fungsi antara lain sebagai pekat pada kulit, tempat penyimpanan obat, dan mengontrol laju pelepasan obat atau enhancer dan juga mengatur distribusi obat kedalam stratum korneum. Patch dengan tipe matriks lebih dipilih karena cara pembuatannya yang lebih mudah dibandingkan dengan patch tipe membran. Selain itu patch tipe matriks lebih dipilih karena akan membentuk suatu patch yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan (Muntu, 2015).

Pemberian patch transdermal dilakukan dengan menempelkan patch transdermal pada bagian luka sesuai dengan kelompok perlakuan masing-masing. Pemberian patch transdermal dilakukan setiap hari sebanyak 1 kali sehari selama 14 hari, pengamatan dilakukan agar melihat penurunan diameter luka menggunakan jangka sorong.

Data hasil pengukuran luka sayat kemudian dianalisis menggunakan One Way ANOVA dimana hasil yang diperoleh yaitu nilai  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan, selanjutnya dilakukan uji lanjutan menggunakan LSD (Least Significant Difference) untuk melihat secara detail perbedaan yang signifikan antara formula I dengan formula yang lainnya. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ada perbedaan efek yang bermakna pada konsentrasi ekstrak kulit batang kayu jawa 3%, 6% dan 9%. Pada tabel dapat dilihat bahwa kontrol negatif jika dibandingkan dengan konsentrasi 3%, 6%, 9% dan kontrol positif, nilai  $p < 0,05$ . Yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna (signifikan) dari formula tersebut. Pada konsentrasi 3%, 6%, 9% dan kontrol positif jika dibandingkan, nilai  $p > 0,05$  artinya formula tersebut memiliki kemiripan, atau dapat dikatakan bahwa efektivitasnya hampir sama.

## **KESIMPULAN DAN REKOMENDASI**

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa sediaan patch transdermal ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) memiliki efektivitas terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan direkomendasikan penelitian selanjutnya mengarah pada pengujian secara invitro

## **PENELITIAN LANJUTAN**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengamati luka secara mikroskopis serta perlu dilakukan nya reformulasi terkait sediaan patch transdermal ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) dengan konsentrasi yang lebih kecil.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami dedikasin kepada Lembaga penelitian dan Pengabdian masyarakat Universitas megarezky dan kepada Ketua Yayasan Pendidikan Islam megarezky Terima Kasih Atas Support yang telah berikan baik secara materil maupun non materil.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, B. (2010). Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Antiinflamasi. Jakarta : Adabia Press.
- Ansel, H.C. (2011). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi Ke-4 (Farida Ibrahim, Penerjemah): Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Andriani, R., Jubir, I., Aspadih, V., & Fristiohady, A. (2021). Review Jurnal: Pemanfaatan Etosom Sebagai Bentuk Sediaan Patch. *Farmasains : Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, 8(1), 45-57. <https://doi.org/10.22236/farmasains.v8i1.5386>
- Annisa, V. (2020). Review Artikel: Metode untuk Meningkatkan Absorpsi Obat Transdermal. *Journal of Islamic Pharmacy*, 5(1), 18. <https://doi.org/10.18860/jip.v5i1.9157>
- Arifin, A. Sartini, dan Marianti. (2019). Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formula Patch Aspirin Menggunakan Kombinasi Etil Selulosa dengan Polivinilpirolidon. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(1), 40-49.
- Arifin, B. dkk (2017). Penuntun Praktikum Kimia Organik Berbasis Kompetensi. Penerbit IPB Press, ISBN: 978-602-440-044-6.
- Azzahrah, N. F., Jamaluddin, A. W., & Adikurniawan, Y. M. (2019b). Efektivitas Patch Sederhana dari Ekstrak Daun Kayu Jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 11(2), 169-180. <https://doi.org/10.33096/jifa.v11i2.531>
- Bakkara, C.J. (2012). Pengaruh Perawatan Luka Bersih Menggunakan Sodium Chlorida 0,9% dan Povidone Iodine 10% Terhadap Penyembuhan Luka Post Appendiktomi di RSUD Kota Tanjung Pinang Kepulauan Riau.
- Baharudin, A., & Maesaroh, I. (2020). Formulasi Sediaan Patch Transdermal Dari Ekstrak Bonggol Pisang (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) Untuk Penyembuhan Luka Sayat. *Journal of Herb and Farmacological*, 2(2), 55-62.
- Bawotong, R. A., De Queljoe, E., & Mpila, D. A. (2020). Uji Efektivitas Salep Ekstrak Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat PADA Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacology*, 9(2), 284. <https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.29283>
- Cahyani, A. I. (2017). Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) dengan Metode Dpph (2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil).

- Calsum, U., Khumaidi, A., & Khaerati, K. (2018). Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 4(2), 113-118. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2018.v4.i2.11078>
- Dartiwen., Anggita, I., & Apriliani, P. (2020). *Buku Ajar Keterampilan Dasar Praktik Kebidanan*. Yogyakarta : Penerbit Deepublish.
- Halim, R. M. (2014). Uji Efek Penyembuhan Luka Sayat Ekstrak Etanol Daun Kecombrang (*Etingera elatior*) dalam Bentuk Sediaan Gel Terhadap Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Fakultas Ilmu Kesehatan UIN ALAUDDIN MAKASSAR.
- Ikhsan, M., Mariati, N. W., & Mintjelungan, C. (2013). Gambaran Penggunaan Bahan Anestesi Lokal Untuk Pencabutan Gigi Tetap Oleh Dokter Gigi Di Kota Manado. *E-GIGI*, 1(2). <https://doi.org/10.35790/eg.1.2.2013.2624>
- Kasminah. (2016). Pengaruh Pelarut Non Organik Pada Ekstraksi Biji-Bijian. Universitas Airlangga, 12-15.
- Laut, M., Ndaong, N., Utami, T., Junersi, M., Bria Seran, Y., Farmakologi dan Toksikologi FKH Undana Jl Adisucipto, B., -Kupang, P., Bedah dan Radiologi FKH Undana Jl Adisucipto -Penfui, B., & Kedokteran Hewan Jl Adisucipto -Penfui, F. (2019). Efektivitas Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Anting-Anting (*Acalypha indica* Linn.) Terhadap Kesembuhan Luka Insisi Pada Mencit (*Mus musculus*) (The Effectiveness of Topical Ointment Containing Ethanolic Extract of *Acalypha Indica* Leaves on Wound Healing. *Jurnal Kajian Veteriner*, 7(1), 1-11. <https://doi.org/10.35508/jkv.v7i1.01>
- Maghfira, D. lunary. (2018). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Okra (*Abelmoschus esculentus* Moench) Terhadap *Escherichia coli* dan *Salmonella typhi*.
- Manik, M. K., Wahid, M. A., Islam, S. M. A., Pal, A., & Ahmed, K. T. (2013). A comparative study of the antioxidant, antimicrobial and thrombolytic activity of the bark and leaves of *Lannea Coromandelica*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(7), 2609-2614. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4\(7\).2609-14](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(7).2609-14)
- Mozer, H. (2015). Uji Aktivitas Antifungi Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) Terhadap *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, dan *Trichophyton rubrum*. *Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah*, 69(2), 283-291.
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, 25 *Jurnal Kesehatan*, 7(2).
- Muntu, C. M. (2015). Validasi Proses Pembuatan dan Penetrasi Patch Tipe Matriks Natrium Dkofenak (p. 2015).
- Mustamu, A. C., Mustamu, H. L., & Hasim, N. H. (2020). Peningkatan Pengetahuan & Skill Dalam Merawat Luka. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Sasambo*, 1(2), 103. <https://doi.org/10.32807/jpms.v1i2.483>
- Nilai, A & Halim, M. (2013). *Dasar-Dasar Farmakologi 2*. Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, 9-15.

- Nurfitriani, W., Desnita, R., & Luliana, S. (2015). Optimasi Konsentrasi Basis HPMC pada Formula Patch Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 3(1), 1–8.
- Nurihardiyanti, Werawati, A. K., Ahaditama, F., & Rizki. (2020). Uji Farmakologi Plester Patch Tanaman Toxic *Jatropha curcas* L untuk Penyembuh Luka Sayat dari Berbagai Literatur. 1(1).
- Nuryati, M. (2017). *Farmakologi Bahan Ajar Rekam Medis dan Informasi Kesehatan*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Oktaviani, D. J., Widiyastuti, S., Maharani, D. A., Amalia, A. N., Ishak, A. M., & Zuhrotun, A. (2019). Review: Bahan Alami Penyembuh Luka. *Farmasetika.Com* (Online), 4(3), 44. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i3.22939>
- Pusparani, G., Desnita, E., & Edrizal, E. (2018). Pengaruh Ekstrak Daun Andong Merah *Cordyline fruticosa* (L) A. Chev Terhadap Kecepatan Penutupan Luka secara Topikal pada Mencit Putih (*Mus musculus*). *B-Dent, Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah*, 3(1), 59–67. <https://doi.org/10.33854/jbdjbd.39>
- Putriani, R., Triakoso, N., Yunita, M. N., Yudaniyanti, I. S., Hamid, I. S., & Fikri, F. (2019). Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Secara Topikal Untuk Reepitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medik Veteriner*, 2(1), 30. <https://doi.org/10.20473/jmv.vol2.iss1.2019.30-35>
- Rahmadani, F. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Dari Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, 24.
- Sidabutar, J. S. (2017). Studi Penetrasi Indometasin Melalui Kulit Kelinci dari Basis Emulgel. Fakultas Farmasi. Universitas Sumatera Utara.
- Sinala, S. (2021). Formulasi patch antipiretik yang mengandung ekstrak cocor bebek (. XVII(1), 36–42.
- Sitanaya, R.I. (2016). *Exodontia Dasar-Dasar Ilmu Pencabutan Gigi*. Yogyakarta : Deepublish.
- Sugiyono. (2016). *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Bandung : PT Alfabet.
- Sumantri, Arif. (2011). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : Prenada Media Grup.
- Sumiyati., Anggraini, D.D., Kartika, L., Sudra, M.M.Y.A.R.I., Sari, A.D.H.M.H.N., Sihombing, C.L.R.R.M., Umara, A.F., & Sitanggang, Y.F. (2021). *Anatomi Fisiologi*. Jakarta : Yayasan Kita Menulis.
- Togatorop, B. (2018). Pengaruh Variasi Campuran Polimer Dengan Enhancer Asam Oleat Terhadap Pelepasan Nifedipin dari Matriks Patch Transdermal Secara In Vitro Dan In Vivo. Universitas Sumatera Utara, 44–48.
- Tranggono, R.I., Latifah, F. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT.Gramedia Pustaka Utama.
- Wijayanti, N. (2017). *Fisiologi Manusia & Metabolisme Zat Gizi*. Malang : UB Press.

- Wilbur, R. L. (2017). The Difference Between Topical and Transdermal Medications.
- Wirastuty, R.Y.(2017). Uji Efektifitas Gel Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) Pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*) Sebagai Obat Penyembuhan Luka Bakar : *Journal Of Pharmaceutical Science and Herbal Technology*. 1(1), 32-35.
- Yohed, I. (2013). Pengaruh Jenis Pelarut dan Temperatur Terhadap Total Phenolic Content, Total Flavonoid Content dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Nyamplung (*Calophyllum Inohyllum*). *Jurnal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689-1699.
- Zakaria, N. (2020). Formulasi Transdermal Patch Natrium Diklofenak sebagai Analgesik dan Antiinflamasi.